

97-478208/44 CHUKHADZHYANG A 94.09.29 94RU-036668 (97.03.27) A61C 13/23, A61K 47/00 A film for treatment of oral cavity diseases - comprises hydrophilic polyvinyl alcohol layer containing therapeutic substance cast onto hydrophobic polyvinyl-butyrat layer containing a plasticiser C97-151760 Addnl. Data: CHUKHADZHYAN G A, CHUKHADZHYAN A G, CHUKHADZHYAN A G	A96 B07 D21 (A14 A26) CHUK/ 94.09.29 *RU 2075965-C1	A(5-H3A, X-P, 8-PI, 10-E2, 10-E9B2, 12-VI) B(2-M, 4-C3A, 14-N6B) D(8-A) .3
<b>ADVANTAGES</b>		The preparation is applied directly to the gums and not injected, avoids mechanical trauma of soft gum tissue and the use of clumsy parodontal casts. The presence of an external protective layer prevents the distribution of the film components over the whole of the oral cavity.
<b>EMBODIMENT</b>		The films are cast on previously siliconised glass plates of area 400 cm <sup>2</sup> . The hydrophobic layer is cast first and then, when the first layer has dried, the hydrophilic layer is cast on its surface.
<b>EXAMPLE</b>		O.1 g Of monomycin and 10.1 g of polyvinylpyrrrolidone were dissolved in 6 cm <sup>2</sup> of distilled water, the pH was adjusted to 9 with monoethanolamine, and 0.004 g of rongalite was added. The solution obtained was mixed with 14 cm <sup>2</sup> of a solution of plasticised PVA. 10 cm <sup>2</sup> Of the mixture obtained was uniformly distributed over the
		RU 2075965-C+

surface of the hydrophobic layer cast on a siliconised glass plate. After drying over 12-20 hours at 40°C the film was removed from the glass surface. The monomycin content of the hydrophilic film was 0.075 mg/cm<sup>2</sup>.  
(5pp2401DwgNo.0/0)

|RU 2075965-C

СИКНАДЗИАН ГА

A96 B7 D21

RU 2075965 C1 974344

BASIC

Р3

по патентам и товарным знакам

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ СИКНАДЗИАН ГА

к патенту Российской Федерации

1

(21) 94036668/14 (22) 29.09.94

(46) 27.03.97 Бюл. № 9

(76) Чухаджян Гарник Александрович, Чухаджян Ара Гарникович, Чухаджян Армине Гарниковна

(56) Патент ЕПВ N 0291838, кл. A 61 K 47/00, 1989.

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА

(57) Изобретение относится к медицине и, в частности, касается стоматологии. Средство для лечения заболевания полости рта выполнено в виде пленки из совмещенных гидрофобного и гидрофильного слоев, при этом гидрофобный слой - из поливинилбутираля и пластификатора ТВИН при их

2

соотношении 9:1, а гидрофильный слой - из поливинилового спирта и пластификатора полизиленгликоля при их соотношении 9:1. Полизиленгликоль мол. массы 400-4000. Пленка включает антибиотики, и/или сульфаниламидные препараты, и/или препараты группы имидазолов, и/или катионные поверхностно-активные вещества, и/или экстракты лекарственных растений, с использованием указанных биологическиактивных веществ или в смеси с витаминами, эфирными маслами. Изобретение позволяет расширить арсенал лекарственных средств пролонгированного действия, используемых при лечении заболеваний полости рта. 5 з.п. ф-лы.

RU

2075965

C1

C1

2075965

RU

Изобретение относится к медицине, а именно стоматологии, и конкретно касается создания лекарственной формы пролонгированного действия.

Известны и используются при лечении заболеваний полости рта антибактериальные препараты. Так, например, мазь на основе метронидазола "Клиостом" используется при лечении гингивитов, пародонтитов, стоматитов. При этом мазь рекомендуется накладывать на десну и между зубов и держать во рту не менее 15 мин. Процедуру повторяют 2-4 раза в день в течение 1-2 нед. (Клиостом. Справочник - Лекарственные препараты зарубежных фирм в России, 1992, Москва, Асфармсервис, с. 329).

В медицинской практике в настоящее время при лечении заболеваний полости рта используются лекарственные средства в удобной лекарственной форме пролонгированного действия.

Так, известна готовая лекарственная форма в виде пластинок, которая используется для приема лекарственных средств детьми и стариками. Пластинка состоит из желатина и маннита, легко рассасывается во рту. В воде при 37°C пластинка распадается за 5 с (Arch. Pharm., 1989-322, N 10, с. 753 нем.).

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату является состав для доставки лекарственных средств при лечении заболеваний полости рта.

В состав входит твердое гидроколлоидное вещество, например желатина, пектин, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы или предпочтительно их смесь, и в качестве основы, в частности, минеральное масло, содержащее диспергированный полистилен (Plastibase). Влажность гидроколлоидного вещества составляет 5%, а его содержание в составе 500. Такие составы пригодны для доставки к слизистой оболочке ротовой полости активных компонентов, например стероидов, противогрибковых и антибактериальных средств (Европейский патент N 0291838, 1989, МКИ A 61 K 47/00).

Целью изобретения является расширение арсенала лекарственных средств пролонгированного действия, используемых при лечении различных заболеваний полости рта. Средство для лечения заболеваний полости рта представляет собой пленку, выполненную из совмещенных гидрофобного и гидрофильного слоев, при этом гидрофобный слой - из поливинилбутираля и пластификатора ТВИН при их соотношении 9:1, а гидрофильный слой - из поливинилового спирта и пласти-

фикатора полизтиленгликоля мол. массы 400-4000 при их соотношении 9:1 и включает антибиотики и/или сульфаниламидные препараты, и/или имидазолы и/или катионные поверхностно-активные вещества, и/или экстракты лекарственных растений с использованием указанных биологически-активных веществ или в сочетании их с витаминами, эфирными маслами.

Все эти пленки структурированы под общим названием "Диплен-Дента". Они обладают выраженным антибактериальным свойством со спектром действия, характерным для препарата, включенного в состав пленки. Одновременно они обладают кровоостанавливающим и обезболивающим действием.

Получение пленок осуществляется следующим образом.

#### Исходные материалы.

1. Пластификаторы для гидрофильного слоя - применялись полиэтиленгликоли (ПЭГ) мол. массы от 400 до 6000. Перед употреблением образцы освобождались от легколетучих компонентов выдерживанием в вакууме при 2 мм остаточного ртутного столба при 45°C в течение 2 ч. Наличие тяжелых металлов в образцах недопустимо.

2. Пластификаторы для гидрофобного слоя - применялись ТВИНы 20, 21, 40, 60, 65, 80-81, 85. Во всех исходных образцах pH должен колебаться в пределах от 6 до 8. Наличие тяжелых металлов недопустимо. Образцы, соответствующие этим требованиям, перед применением выдерживались в вакууме 2 мм остаточного ртутного столба при 45°C в течение 2 ч.

3. Стабилизаторы для антибиотиков - применялись натриевые, кальциевые, магниевые соли, формальдегидсульфокислоты (ронгалит -Na, -Ca и Mg), сульфаттиосульфатнатрия, динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (2 а - ЭДТА), бензиловый спирт и др.

4. Вещества, применяемые для пролонгирования действия лекарственных средств. Для этой цели применялись - поливинилпирролидон, сополимеры винилацетата с винилпирролидоном, поливинилацетат и другие полимеры.

5. Пределы кислотности и щелочности растворов для отливания пленок регулировались в таких пределах, при которых появляется максимальная активность используемого препарата. Регулирование pH производилось соляной кислотой или моноэтаноламином.

#### 6. Полимерные основы.

а) для гидрофильтрного слоя применяется поливиниловый спирт после двухкратного пересаждения этиловым спиртом из водных растворов. Полимер затем высушивается в вакууме 2 мм ост. рт.ст. при 45°C в течение двух часов, наличие тяжелых металлов в полимере недопустимо;

б) для гидрофобного слоя применяется поливинилбутираль, дважды осажденный водой из спиртового раствора. Пересажденный полимер выдерживается в вакууме 2 мм ост. рт.ст. при 45°C для освобождения от остатков свободных органических кислот, альдегидов и другие летучие продукты. Наличие тяжелых металлов в исходном полимере недопустимо, массовая доля хлор-ионов не более 0,002%.

Пленки отливают на предварительно силиконизированные стеклянные пластинки площадью 400 см<sup>2</sup>. Сначала отливают гидрофобный слой, а затем, после его высушивания, на его поверхность отливают гидрофильтрный слой.

а) Отливка гидрофобного слоя: готовят 10% спиртовой раствор поливинилбутираля с ТВИНОс (соотношение 9:1). 16 см<sup>3</sup> полученного раствора отливают на стеклянную поверхность, раствор равномерно распределяют по всей поверхности и высушивают при 40°C четыре часа.

б) раствор для отливки гидрофильтрного слоя - 9 г НВС и 1 г ПЭГ растворяют в 60 мл дистиллированной воды и фильтруют.

Примеч. I. Получение пленок с антибиотиком.

0,1 г мономицина, 10,1 г поливинилпирролидона растворяют в 6 см<sup>3</sup> дистиллированной воды, доводят pH моноэтаноламином до 9, добавляют 0,004 г ронгалита. Смешивают полученный раствор с 14 см<sup>3</sup> раствора пластифицированного поливинилового спирта. Из полученной смеси берут 10 см<sup>3</sup> и равномерно распределяют по поверхности гидрофобного слоя. После высушивания в течение 12-20 ч при 40°C пленка снимается с поверхности стекла.

Содержание мономицина в готовой пленке составляет 0,075 мг/см<sup>2</sup>.

Аналогично готовились пленки с линкомицином, гентамицином, клиндамицином, неомицином, бациллацином, натамицином, джозамицином, офтлоксацином, медикамицином и с фузидатом натрия. Кроме того, эти пленки готовились с антибиотиками цефалоспоринового ряда (в особенности III генерации), группы фторхинонов и др.

Во всех случаях содержание антибиотика в готовой пленке должно быть не ниже 0,03 мг/см<sup>2</sup>.

Примеч. 2. Получение пленок с препаратами из группы имидазолов и с препаратами аналогичного действия.

К 10 мл водного раствора медонидазола (сод. 0,05 г основного вещества) добавляется 0,005 г бензоата натрия и полученный раствор смешивают с 10 мл раствора для отливки гидрофильтрного слоя. Из полученной смеси 10 см<sup>3</sup> равномерно распределяют на предварительно приготовленную поверхность гидрофобного слоя и сушат при 40°C в течение 12-20 ч.

В полученной пленке содержание метронидазола составляет 0,08-0,1 мг/см<sup>2</sup>.

Аналогично готовят пленки с тинидазолом, нитрофуралом, миконазолом, клотrimазолом, пронидомом, декспантенолем, а также пленки, в составе которых метронидазол сочетается с другими препаратами - экстрактами лекарственных растений, эфирными маслами и т.д.

Во всех случаях содержание основного вещества в пленках должно быть не ниже 0,07 мг/см<sup>2</sup>.

Примеч. 3. Получение пленок с катионными поверхностно-активными веществами и с препаратами, обладающими аналогичными антимикробными свойствами.

К 10 мл водного раствора бензалконий-хлорида (сод. 0,05 г основного вещества) добавляется 10 мл раствора для отливки гидрофильтрного слоя. Из полученной смеси 10 см<sup>3</sup> равномерно распределяют на заранее приготовленную и высушенную поверхность гидрофобного слоя и сушат при 40°C в течение 12-20 ч. В полученной пленке содержание бензалконий-хлорида составляет 0,08-0,1 мг/см<sup>2</sup>.

Аналогично готовят пленки с хлоргексидином, хлоридом дексавиния, цетримидом, десикамом, диамином 10x, ваготиком, сульфаниламидными препаратами, а также пленки с сочетанием активного вещества с кортикостеронидами, витамином С, лизоцимом, экстрактами лекарственных растений, эфирными маслами и другими препаратами и вспомогательными веществами.

Во всех случаях содержание основного вещества в пленках должно быть не ниже 0,06 мг/см<sup>2</sup> поверхности.

Примеч. 4. Получение пленок с экстрактами лекарственных растений и аналогичных препаратов.

К 10 мл раствора инсадола (сод. 0,025 г экстракта в 1 мл раствора, не содержащего сапонинов) добавляется 10 мл раствора для отливки гидрофильтрного слоя. Пленка готовится аналогично примеру 3.

Содержание активного вещества в полченной пленке составляет 0,5-0,8 мг/см<sup>2</sup>.

Аналогично готовят пленки с хелепином, алпизарином, экстрактом прополиса и другими лекарственными препаратами и вспомогательными веществами. Во всех случаях содержание активного вещества в пленке должно быть не ниже 0,2 мг/см<sup>2</sup>.

Полученные пленки могут быть использованы при воспалительных и инфекционных заболеваниях полости рта (стоматиты, гингивиты, пародонтиты), в частности для лечения различных форм пародонтитов, характеризующихся кровотечением и гноетечением из зубодесневых карманов гиперемией, патологическими зубодесневыми карманами различной глубины, а также острых герпетических и рецидивирующих афтозных стоматитов, дескубетальные язвы и др.

#### Способ применения.

Перед употреблением необходимо отрезать полоску пленки размером 10x50 мм и клеющейся стороной наложить на десну или ввести в межзубный промежуток. Пленка сразу приклеивается к поверхности десны. В случае, если не требуется специального наблюдения врача, больные могут самостоятельно накладывать пленку на десну (удобнее на ночь). После 8-12 ч оставшаяся часть пленки удаляется.

Курс лечения 12-20 сеансов с ежедневным накладыванием пленки. При тяжелом течении заболевания рекомендуется накладывать пленку до трех раз в сутки. По рекомендации врача курс можно повторить.

После принятого курса лечения у больных наблюдается прекращение кровотечения, гноетечения, слизистая оболочка приобретает здоровый бледно-розовый цвет, прикрепляется краевая десна к зубам. Рентгенологически отмечается уплотнение структуры костной ткани межальвеолярных перегородок.

Применение пленок имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными

методами, в частности инъекциями антибиотиков в десну и, соответственно, имеет преимущества:

является безболезненным - накладывается на десну и по истечении срока удаляется;

исключается механическое травмирование мягких тканей десен;

исключается необходимость применения громоздких, неэстетичных и неудобных в функциональном отношении пародонтальных повязок;

позволяет осуществить длительное (до 24 ч) активное и избирательное воздействие лечебного фактора на место поражения или на послеоперационную рану;

наличие внешнего защитного слоя в пленке предотвращает распределение компонентов пленки по всей ротовой полости, попадание их в желудок и появление неприятных ощущений во рту.

Кроме того, при использовании пленок соблюдается гигиена полости рта, пораженный участок или рана при помощи пленки изолируется от ротовой жидкости.

Пленки обладают высокой терапевтической эффективностью - после 5-6 сеансов накладывания у больных прекращается крово- и гноетечения, гиперстезия и начинается процесс стабилизации зубов.

Следует также отметить, что облегчается процесс лечения, больные самостоятельно могут накладывать пленку, что особенно важно для удаленных районов. Сокращается посещение в поликлинику, уменьшается расход препаратов, вспомогательных средств, шприцев и др.

Противопоказаний нет и обычно хорошо переносится больными.

Клинические наблюдения проводились на добровольцах, на образцах пленок, приготовленных стандартным методом на базе ЦНИИС стоматология, на кафедре терапевтической стоматологии Ереванского медицинского института. Тверской медакадемии и во ВНИИМТе. Есть положительные заключения от этих организаций.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство для лечения заболеваний полости рта в виде пленки, включающее лекарственное вещество, отличающееся тем, что пленка выполнена из совмещенных гидрофобного и гидрофильного слоев, при этом гидрофобный слой из поливинилбутиратя и пластификатора ТВИН при их соотношениях 9 : 1, а гидрофильный слой - поливинилового спирта и пластификатора полизтиленгликоля мол.м. 400 - 4000 при их

соотношении 9 : 1 и включает антибиотики, и/или сульфаниламидные препараты, и/или препараты группы имидазолов, и/или катионные поверхностно-активные и/или антибактериальные вещества, и/или экстракты лекарственных растений с использованием указанных биологически-активных веществ или в сочетании с витаминами, эфирными маслами.

2. Средство по п.1, отличающееся тем, что содержание антибиотика составляет не ниже 0,03 мг/см<sup>2</sup>.

3. Средство по п.1, отличающееся тем, что содержание сульфаниламидных препаратов составляет не ниже 0,07 мг/см<sup>2</sup>.

4. Средство по п.1, отличающееся тем, что содержание поверхностно-активных и

антибактериальных веществ составляет не ниже 0,06 мг/см<sup>2</sup>.

5. Средство по п.1, отличающееся тем, что содержание экстрактов лекарственных растений составляет не ниже 0,2 мг/см<sup>2</sup>.

6. Средство по п.1, отличающееся тем, что содержание препарата из группы имидазолов составляет не ниже 0,07 мг/см<sup>2</sup>.

Заказ 141  
ВНИИПИ, Рег. ЛР № 040720  
113834, ГСП, Москва, Раушская наб., 4/5

Подписано  
121873, Москва, Бережковская наб., 24 стр. 2.  
Производственное предприятие «Патент»